

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

N°

555

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Anne-Marie BAHU née STREE

le 3 Février 1934 à Neuilly s/Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DE QUELQUES CAS DE SYNDROMES PANCREATIQUES
AIGUS TRAITÉS PAR LES ANTIENZYMES.

Président: Mr. Jean Louis LORTAT-JACOB, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Anne-Marie BAHU née STREE

le 3 Février 1934 à Neuilly s/Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DE QUELQUES CAS DE SYNDROMES PANCREATIQUES
AIGUS TRAITÉS PAR LES ANTIENTZYMES.

Président: Mr. Jean Louis LORTAT-JACOB, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture. . .	JOSEPH (R.)	Pneumo phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	NOZZICONAGGI (P.)	Psychiatrie infantile. . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (G.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pharmacologie.	ROSSIER (A.)	Stomatologie.	CERNÉA (P.)
	BOISSIER (J.)		CHAPUT (M ^{me} A.), m.c. agr.
Physiologie	LECHAT (P.)		GRELLET (M.)
	DEJOURS (P.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.		LAMOTTE (M.)
	pr. s. ch.	Urologie	QUENU (L.)
	KELLERSHOHN		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique ophtalmologique .	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
	AMELINE (A.), pr. s. ch.	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
	HUGUIER (J.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
	OLIVIER (G.)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
	PADOVANI (P.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	POILLEUX (F.)	Médecine légale	GAULTIER
Clinique médicale.	ROUX (M.)		
	VERNE (J.-M.)		
	DOMART (A.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire général de la Faculté . .	M. LENA (J.)
Secrétaires.	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	M ^{lle} DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires.	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère,

A mon Père,

Leur vie est pour moi le plus bel exemple
d'intégrité et de travail.

Grâce à eux j'ai connu les joies de l'amitié
et de la paix familiale.

A mon mari,

A mes enfants,

A tous les miens.

A Monsieur le Professeur LORTAT-JACOB

Professeur de Clinique Chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris

Chirurgien de l'Hôpital Tenon

qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse, m'en a inspiré le sujet
et m'a guidé dans sa réalisation.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur MOREAU

Monsieur le Professeur MONDOR

Monsieur le Professeur FUNCK-BRENTANO

Monsieur le Docteur OBERLIN

Monsieur le Professeur d'ALLAINES

Monsieur le Professeur DUBOST

Monsieur le Professeur BOUDIN

Monsieur le Professeur LENE GRE

Monsieur le Professeur CATHALA

Monsieur le Professeur Bouzet In memoriam

A mes camarades d'études.

Notre remercions les laboratoires Specia et Choay qui ont
aimablement mis à notre disposition leur produit et leur
documentation.

I N T R O D U C T I O N

Longtemps décevant, le traitement des syndromes pancréatiques aigus a fait l'objet depuis quelques années de tentatives nouvelles. On le doit à une meilleure connaissance de la maladie et à l'utilisation de produits plus efficaces. Aussi, ces syndromes sont-ils à l'ordre du jour.

A l'incertitude que laissait planer une symptomatologie trompeuse, on n'opposait qu'un recours chirurgical. Les perturbations biologiques, quasi-constantes et assez spécifiques dans l'intensité de leur réponse, permettent maintenant d'en porter plus souvent un diagnostic clinique.

Si les théories pathogéniques restent nombreuses et discutées, on connaît mieux les mécanismes protéolytiques responsables.

Enfin, associée à la réanimation classique, la corticothérapie possède à son actif d'indiscutables succès. Comme le remarquait Mercadier : "Avant d'assurer le traitement rationnel d'une maladie, il est souvent satisfaisant de sauver empiriquement les malades". Les plus récentes statistiques font état d'environ 80 % de guérisons. L'utilisation récente d'antienzymes pancréatiques permet actuellement d'envisager un traitement plus spécifique.

Notre propos n'est pas de tirer des conclusions définitives sur l'efficacité de ces produits, mais de rapporter les résultats de nos premiers essais.

Un bref rappel pathogénique et physiopathologique essaiera de situer dans l'état de nos connaissances le rôle des enzymes protéolytiques et par là de leurs inhibiteurs.

Enfin, nous tenterons de préciser la valeur de ce nouveau traitement dans l'arsenal thérapeutique des pancréatites, et d'en préciser certaines modalités d'applications.

RAPPEL PATHOGENIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE

Le suc pancréatique, secrété par les acini du pancréas exocrine, contient de nombreux ferments, dont :

- la lipase et l'amylase, actives d'emblée
- des proferments, inactifs sous cette forme
trypsinogène, chymotrypsinogène, procarboxypeptidase.

L'activateur physiologique est l'entérokinase, dérivée d'une prokinase sécrétée par la muqueuse duodénale. L'entérokinase transforme trypsinogène en trypsine. La présence de trypsine provoque l'activation de tous les proferments pancréatiques

- trypsinogène en trypsine
(phénomène d'autocatalyse)
- chymotrypsinogène en chymotrypsine
- procarboxypeptidase en carboxypeptidase

qui vont poursuivre la dégradation des aliments dans l'intestin grêle.

Accidentellement, certains activateurs peuvent agir au niveau de la glande elle-même :

- la bile, par ses acides biliaires, comme l'a montré l'expérimentation, mais seulement à pH 6 ; ou mieux par action indirecte cytolytique, libérant les kinases cellulaires de l'endothélium du canal de Wirsung ; les kinases bactériennes de la bile infectée. renforcent cette action.

-- L'entérokinase, lorsqu'elle reflue dans les canaux pancréatiques.

Notons qu'on la retrouve normalement dans tous les tissus de l'organisme, en particulier dans le pancréas.

-- Le trypsinogène, qui peut se transformer en trypsine par un phénomène d'autoactivation, favorisée par un pH acide.

-- les nécroses cellulaires, par thromboses ou embolies vasculaires, entraînant l'ouverture des glandes acineuses.

-- d'autres enzymes protéolytiques pancréatiques, la collagénase, par les peptides libérés au dépens du collagène et l'élastase, par destruction des fibres élastiques des parois vasculaires.

-- Enfin, le Calcium, accélérateur d'activation, a un rôle de second plan.

Quelqu'en soit le mécanisme, est réalisée anormalement

l'activation des ferments pancréatiques.

Mais le déclenchement de la pancréatite aiguë nécessite une seconde condition :

l'irruption de ferments activés dans le tissu conjonctif périacineux.

Pour ce faire, plusieurs mécanismes peuvent être retenus, et diverses théories reflètent bien la prédominance que l'on attribue à chacun :

La théorie canalaire met l'accent sur l'hyperpression intraductale excessive et brutale, entraînant la rupture des canaux sus-lobaires, ou déclenchant une extravasation par réflexes neuro-capillaires née de la paroi du Wirsung.

La théorie vasculaire fait état de la thrombose des vaisseaux nourriciers, facteur d'ischémie et de réflexes neuro-capillaires. Cette thrombose est à distinguer des oblitérations artériolaires et veineuses autour des foyers infarcis et très probablement secondaires.

Les théories vasomotrices, nerveuses, allergiques, invoquent la vasodilatation périacineuse et la nécrose anoxique des cellules sécrétrices. Pour A. Bernard, la trypsine libérerait du tissu conjonctif un de ses constituants, l'histidine, immédiatement transformée en histamine responsable des troubles capillaires.

Il est probable que tous ces mécanismes se succèdent ou s'associent entre eux.

Nous en rapprocherons certains facteurs traumatiques ; les plaies accidentelles et contusions du pancréas déclanchent parfois de véritables pancréatites aiguës, bien que l'ouverture des canaux intrapancréatiques ne soit pas une condition suffisante à l'apparition du syndrome.

Quelque soit la théorie que l'on adopte, activation et irruption dans les espaces périacineux des ferments activés, sont responsables de la nécrose du parenchyme pancréatique.

Les enzymes, gagnent ensuite la circulation générale

soit directement par les lymphatiques pancréatiques, soit qu'ils inondent, en traversant la capsule glandulaire, la cavité péritonéale et de là, le système lymphatique.

Réalisant ainsi, ce que Bernard appelle "une véritable" toxémie enzymatique", et des lésions à tous les tissus et viscères de l'organisme.

Parallèlement, l'excitation de la région solaire, extrêmement réflexogène, la déperdition plasmatique (épanchements, pertes digestives), les troubles électrolytiques qui en résultent rendent compte de l'état de choc rapidement installé.

Cet effet est encore renforcé par deux autres enzymes pancréatiques hypotenseurs : la bradykinine d'une part, la callicéine d'autre part qui libère des globulines plasmatiques la callidine, vasodilatatrice. De même, à côté de son action diffusante locale, la libération d'histamine accentuerait cette vasodilatation.

Ainsi, toutes les perturbations, locales et générales, qui individualisent le syndrome pancréatique aigu, ont comme point de départ l'activation accidentelle du trypsinogène en trypsine.

Mécanismes protecteurs

Contrairement à ce qui se passe in vitro, où une simple trace de trypsine suffit à déclencher l'activation de tout le trypsinogène mis en sa présence (phénomène d'autocatalyse), l'autolyse pancréatique est souvent incomplète ; des îlots de nécrose coexistant avec des zones de parenchyme sain.

C'est qu'il existe des mécanismes protecteurs : les inhibiteurs, contenus dans le parenchyme sain et bien irrigué. L'activation semble s'arrêter à son contact. On peut parler d'un véritable phénomène compétitif entre processus autolytique et mécanismes protecteurs :

Dans certains cas ceux ci prédominent ; c'est probablement le fait des guérisons spontanées de la maladie,

ailleurs, la réponse physiologique est dépassée ; la protéolyse s'entretient, la nécrose pancréatique se complète.

Landsteiner a montré l'existence d'une substance plasmatique inhibant l'activité trypsique .Kunitz, Northrop, puis Kaiser et Grossman isolèrent deux inhibiteurs physiologiques du suc pancréatique. Leur taux augmente parallèlement à celui de la trypsine. Dans le duodénum, l'entérokinase les détruit en même temps qu'elle libère la trypsine.

Frey et Kraut ont montré que la callikréine avait aussi un inhibiteur ; ce dernier possède d'ailleurs une activité antienzymatique plus étendue, intéressant également fibrinolysine et trypsine.

Ces travaux ont conduit à l'isolement de substances antienzymes. Leur administration dans les syndromes d'autolyse pancréatique a pour but de suppléer à une réponse physiologique dépassée.

ANTIENZYMES

Deux antienzymes sont actuellement disponibles en France.

- le Cy 66 CHOAY (Iniprol) qui est l'inhibiteur de Kunitz, isolé du pancréas de mammifères.

- le 9921 BP, inhibiteur de la callikréine préparé par les laboratoires Bayer, sous le nom de Trasylol et déjà largement diffusé en Allemagne.

C'est ce produit que nous avons utilisé dans les observations que nous rapportons, et nous donnerons quelques précisions à son sujet:

Il s'agit d'un polypeptide de P.M. 6000 environ, extrait purifié de la parotide de boeuf, dialysable, ne donnant aucun précipité avec les réactifs des albumines, inaltérable en solution aqueuse et relativement thermostable.

L'activité du produit est déterminée, in vitro, par l'inactivation de la callikréine ; une unité anticallicréine inactive de moitié 2 unités de callikréine, après un contact de 2 heures à la température de la chambre et à pH 8. De même, 50 unités anticallicréine de ce produit inhibent l'activité protéolytique de 100 γ de trypsine cristallisée.

In vivo, l'unité d'inactivateur est la quantité de principe actif qui, mélangée à une unité de callikréine, en neutralise l'action chez le chien, après injection intra-veineuse.

Expérimentalement, de nombreux travaux en ont confirmé l'action in vivo. Parmi eux, ceux de Schega et Schultz sur le rat, de A. Bernard sur le chien, en ont prouvé le rôle préventif et thérapeutique.

- Tolérance : sur le chien anesthésié, aucune influence sur la pression artérielle n'a été observée après une injection I.V. de 200 Unités K.I. par kg.

: sur le chat anesthésié, 200 à 400 U K.I./Kg en I.V., n'influencent pas la pression artérielle. C'est seulement avec des doses plus fortes que l'on a observé une légère diminution de la pression artérielle qui s'est normalisée peu de temps après.

: sur le coeur isolé de cobaye, d'après Langendorff, il fallait des doses de 2.000 U.K.I. pour obtenir un arrêt cardiaque passager.

: sur l'oreille du cobaye, une injection sous-cutanée de 0,1 ml d'une solution à 0,5 ml % de Trasylol ne provoque aucun phénomène d'irritation.

: cliniquement, la tolérance locale et générale est bonne, n'entraînant ni choc ni troubles digestifs. Notons toutefois que des vomissements ont été rapportés lors de l'injection trop rapide du produit.

- Mode d'administration : le produit utilisé était présenté en ampoules de 2 ml correspondant à 2.000 unités anti-callicréine.

La voie d'administration est la voie veineuse, soit en injection lente, soit en perfusion dans du sérum salé ou glucosé.

O B S E R V A T I O N S

Nous présentons six observations, dont cinq concernent d'authentiques pancréatites aiguës, la sixième une nécrose post-traumatique.

soit : 2 pancréatites oedémateuses, vérifiées chirurgicalement, dont une avec lithiase vésiculaire ; une cholecystectomie a été pratiquée.

: 1 pancréatite aiguë, non vérifiée, mais dont c'était la deuxième rechute ; l'épisode initial était une pancréatite oedémateuse opérée un an plus tôt.

: 1 pancréatite aiguë opérée secondairement pour complication. Les lésions retrouvées en ont prouvé rétrospectivement l'authenticité.

: 1 pancréatite aiguë où le diagnostic a été porté sur les données cliniques et biologiques, sans que l'on puisse préciser l'intensité des lésions.

: 1 nécrose pancréatique post-traumatique pour laquelle les antienzymes ont été utilisés secondairement.

Cette courte série dénie toute valeur statistique aux résultats obtenus, et l'on sait qu'en matière de pancréatite, la possibilité de guérison spontanée rend difficile l'interprétation de ces résultats.

Précisons que dans toutes les observations :

l'amylasémie est exprimée en unités Somogyi (U.S.), la normale se situant entre 75 et 115 U.S.

l'amyilasurie en unités Wolgemuth (U.W.) la normale se situant entre 16 et 32 U.W.

Une ligne de conduite thérapeutique identique a été adoptée :

la médication de base étant l'antienzyme 9921 RP, aux doses de 10.000 U les 2 ou 3 premiers jours, en perfusion intraveineuse continue ; 6 à 8.000 U les jours suivants puis 4 à 6.000 U poursuivies et adaptées selon l'état clinique et les résultats du laboratoire.

On y associe systématiquement dans les premiers jours : la diète absolue, l'aspiration duodénale continue, la réhydratation parentérale, la rééquilibration électrolytique guidée par les bilans, les antibiotiques généraux (pénicilline 1 million, streptomycine 1 gramme).

OBSERVATION N° 1

Monsieur G... Bernard, 36 ans, entre le 5.7.60 pour douleur épigastrique d'apparition brutale, irradiant sous le rebord costal gauche, avec vomissements et arrêt des gaz, accompagnant un ictère. Il existe une défense de tout le flanc gauche, la pression artérielle est à 12 /7, la température à 38°.

A l'intervention on trouve : un foie augmenté de volume ; des taches de cytotéatonecrose à la face postérieure du mésocolon ; un pancréas oedémateux très augmenté de volume. La vésicule est infiltrée de calculs. On pratique une cholecystectomie avec mise en place d'un drain de Kehr.

L'amyilasémie est à 317 U.S., la glycémie à 1,60 g.

Le Trasylol est donné à raison de 10.000 U/24 heures. Dès le lendemain la douleur a régressée, l'état général est meilleur.

Le deuxième jour, amylasémie : 80 U.S.

amylasurie : 32 U.W.

Le quatrième jour : le malade est apyrétique, ne souffre plus, l'alimentation est reprise. On poursuit avec 6.000 U puis 4.000 U à partir du sixième jour (amylasémie 26 U.S.

amylasurie 32 U.W.)

Le neuvième jour, sans aggravation clinique les taux remontent à 215 U.S. et 64 U.W. ; les doses portées à 8.000 U normalisent les chiffres en une semaine.

Le 23ème jour on revient à 4.000 U (30 U.S., 16 U.W.), traitement de sécurité poursuivi jusqu'à la sortie du malade guéri le 11.8.60.

Revu 45 jours plus tard, Mr G. va bien, n'a pas de douleur, s'alimente normalement (95 U.S., 8 U.W.)

Il a reçu au total 210.000 U de Trasylol en 35 jours, dont 54.000 au 9ème jour.

OBSERVATION N° 2

Monsieur H... André, 47 ans, entre le 26.7.60 pour syndrome abdominal aigu d'allure occlusive, avec défense et douleur dans la région para-ombilicale. Pas de choc.

La laparotomie d'urgence fait le diagnostic de pancréatite oedémateuse. De fait, l'amylasémie est à 170 U.S., l'amylasurie à 256 U.W.

Le traitement est institué à raison de 10.000 U/24 heures, 8.000 U au 3ème jour, 4.000 U au 5ème jour (129 U.S., 16 U.W.). Les taux remontent immédiatement à 170 U.S. et 128 U.W., et l'on poursuit aux doses de

8.000 U jusqu'au 20ème jour, puis 6.000 U jusqu'au 33ème jour.

A sa sortie, le malade est en parfait état, (125 U.S., 16 U.W.).

Revu 2 mois après la guérison est confirmée.

Il a reçu 220.000 U en 33 jours dont 40.000 au 6ème jour.

OBSERVATION N° 3

Monsieur D... Robert, est admis le 11.10.60 pour syndrome douloureux abdominal extrêmement violent, intolérance gastrique absolue, défense épigastrique. La P.A. est à 12/6, la température à 38°.

L'amyilasémie est à 720 U.S.

Une crise identique, un an plus tôt a fait pratiquer une laparotomie exploratrice : il s'agissait d'une pancréatite oedémateuse. L'amyilasémie était à 300 U.S. Traité par les corticoïdes, elle a guéri en 14 jours.

Une seconde crise en aout 60, avec amyilasémie à 48 U.S., a spontanément cédé en 8 jours.

L'épisode actuel semble être une rechute de la maladie ; c'est le diagnostic retenu.

Le traitement habituel (10.000 U) est institué et poursuivi jusqu'au 8ème jour, l'amyilasémie ne tombant que progressivement à 210 U.S.

Le manque de Trasylol, fait que l'on utilise dès lors l'antienzyme Cy 66 Choay, à raison d'1 million d'unités I.P. par jour (ce qui correspond à de fortes doses de ce produit). Les taux se normalisent lentement (102 U.S. au 25ème jour).

Le malade sort guéri le 19.11.60.

Il a reçu 80.000 U de Trasylol, et 26 millions d'U.I.P. de Cy 66 en 34 jours.

OBSERVATION N° 4

Monsieur N... Thomas, 46 ans, est admis le 9.9.60 pour douleur abdominale intense d'apparition brutale, ayant débutée dans l'hypochondre droit et bientôt localisée à gauche de la ligne médiane, irradiant en arrière, à l'épaule et à l'omoplate gauches. On note une intolérance gastrique absolue avec vomissements glaireux, hoquet, nausées, constipation puis diarrhée profuse.

S'y associent douleur et défense de l'hypochondre gauche.

La P.A. à 10/6, la température à 37°5. Il n'y a aucun antécédent digestif. L'amylasémie est à 328 U.S., l'amylasurie 8 U.W., la glycémie à 2 g.

On porte le diagnostic de pancréatite aigue et le traitement est mis en route.

Les jours suivants la température est à 38°, 39°, le malade agité, la P.A. maxima oscille entre 10 et 15.

Mais dès le surlendemain, l'amylasémie est à 100 U.S. et l'amylasurie à 8 U.W.

Le 6ème jour, alors que les taux sont de 38 U.S. et 8 U.W., apparaît une tuméfaction du flanc gauche qui se révèle à l'intervention être un pseudokyste de la moitié gauche du pancréas. On le draine.

Devant la normalisation des épreuves biologiques, on se croit autorisé à cesser l'antienzyme, et à poursuivre le traitement par les antibiotiques et l'hydrocortisone (100 mg/jour). Durant toute l'évolution ultérieure, l'amylasémie oscille entre 33 et 80 U.S. ; l'amylasurie étant constamment à 8 U.W.

L'état du malade décroît progressivement. Le 30ème jour, une fistule stercorale conduit à réintervenir. On trouve de nombreuses perforations

coliques et une collection purulente de la queue du pancréas.

Le malade meurt 10 jours plus tard.

Il avait reçu 48.000 U en 5 jours.

OBSERVATION N° 5

Monsieur H... Camille, 53 ans, entre le 22.12.59 pour syndrome douloureux abdominal diffus à prédominance épigastrique, d'installation progressive mais rapide, deux jours auparavant, accompagné de vomissements et d'arrêt des gaz.

Le malade pléthorique, gros mangeur et éthylique déclare avoir eu des douleurs à peu près du même type il y a 4 ans, qui ont spontanément cédé. Il existe une défense et une douleur de tout l'étage sus ombilical. La P.A. est à 14/9. La température à 36°6.

L'amylasémie est à 410 U.S. et l'amylasurie à 128 U.W. La glycémie est à 1,40 g. On porte le diagnostic de pancréatite aiguë.

Au traitement habituel est ajouté : alcool et novocaïne I.V. dans les premières heures.

Le quatrième jour, l'état général est bon, la douleur s'est atténuée quoique lentement (le sujet semble assez pusillanime).

Amylasémie 52 U.S. Amylasurie 32 U.W.

On poursuit à raison de 6.000 U/24 heures.

Le 23ème jour, le bon état clinique et biologique du malade (66 U.S. et 64 U.W.) fait interrompre tout traitement.

Le 27ème jour, Mr H... accuse de nouveau une légère douleur abdominale, coïncidant avec une remontée des taux à 205 U.S. et 64 U.W. On reprend

l'antienzyme à raison de 4.000 U/24 heures et les signes fonctionnels régressent, les chiffres se normalisent en une semaine.

Le malade sort le 22.2.60 en bon état.

Il a reçu 290.000 U en 62 jours.

OBSERVATION N° 6

Monsieur T... Valère, 22 ans est opéré en urgence le 17.12.59, pour plaie abdominale par arme blanche : il existe une perforation gastrique au voisinage de la grande courbure (suture), une plaie de la racine du mésocolon transverse sur la face antérieure du pancréas, avec un volumineux hématome de l'arrière cavité (évacuation et drainage).

Le 10ème jour, un abcès sous phrénique est drainé. Après 1 mois d'évolution, la persistance d'un écoulement sanguin et purulent, malgré de fortes doses d'antibiotiques locaux et généraux, fait craindre une participation pancréatique. L'amylasémie est à 74 U.S. , l'amylasurie à 64 U.W. L'antienzyme est donné aux doses habituelles et dégressives dans le but de bloquer une éventuelle activation.

Les taux d'amylasémie baissent jusqu'à 35 U.S. et l'amylasurie à 32 U.W. Une importante suppuration locale persiste. On réintervient le 23.2.60 : par voie extra-péritonéale, on ouvre une vaste cavité purulente très fétide, d'où l'on extrait la tête du pancréas nécrosée.

Une 4ème intervention sera nécessaire pour fistule digestive.

Le malade meurt le 15.3.60

Autopsie : nécrose presque complète du pancréas, collections purulentes dans toute la région gastrique et duodéno-pylorique.

Le malade avait reçu 100.000 U en 19 jours.

CRITIQUES

L'authenticité du syndrome pancréatique ne semble pas discutable dans les 5 premières observations. Mais on peut y faire quelques constatations :

- 1 - Aucun choc initial patent, avec chute significative de la pression artérielle n'a été observé. Sur ce point nous ne pouvons donc juger personnellement de l'activité des antienzymes.
- 2 - L'amélioration subjective se fait rapidement dès les premières heures. La douleur s'atténue et disparaît en règle totalement en 24 à 48 H.
- 3 - De même, les taux d'amylasémie se sont normalisés 3 fois en 2 jours, 1 fois en 3 jours, 1 fois en 12 jours (le chiffre de départ étant alors de 720 U.S.)
- 4 - Dans 4 cas (observations 1, 2, 3 et 5), la guérison est survenue, quoique dans des délais assez longs. Les durées d'hospitalisation, allant de 1 à 2 mois, les doses totales d'antienzymes variant entre 210.000 et 290.000 Unités.

Ces faits sont probablement liés à l'insuffisance des doses de charge (10.000 U/jour).

Plusieurs auteurs viennent de montrer qu'en utilisant 20.000 U/24 h au début, la guérison peut être obtenue plus rapidement et avec des doses totales moindres.

Dans 3 de ces cas (observations 1, 2 et 5) on note en cours d'évolution une remontée des taux de l'amylase sanguine et urinaire :

- une rechute au 9ème jour, alors que la malade avait reçu 54.000

U.A.K. au total et 4.000 seulement les 3 jours précédents.

- une, au 6ème jour, après avoir reçu 40.000 U.A.K. au total et 4.000 depuis la veille.

- une, au 27ème jour, avec réapparition des douleurs, après avoir reçu 134.000 U, tout traitement étant interrompu depuis 4 jours.

Peut-être peut-on invoquer dans les incidents précoces l'insuffisance des doses de charge.

Soulignons toutefois que ces rechutes ont toujours coïncidé avec la diminution ou l'arrêt de la thérapeutique, et que dans les heures qui les précédaient, si l'amylasémie était redevenue normale, l'amylasurie était respectivement à 32 - 16 et 64 U.W.

Il semble donc qu'en l'absence de taux strictement normaux, le traitement doive être poursuivi à des doses efficaces et qu'une fois ceux-ci obtenus, la diminution des anti-enzymes ne doive se faire que très progressivement.

5 - Un échec est à relever (observation N° 4). Un pseudo-kyste pancréatique était apparu le 6ème jour, le malade ayant reçu jusqu'alors 48.000 U.

Ici encore l'insuffisance du traitement d'attaque peut être incriminée.

Il faut cependant remarquer que le taux de l'amylasémie était normal dès le 3ème jour (inférieur à 100 U.S.) et que l'amylasémie est toujours restée à 8 U.W.

Notre sixième observation est particulière. Il ne s'agit pas d'un syndrome pancréatique aigu stricto sensu. C'est au cours de l'évolution

d'une plaie abdominale que l'aspect clinique local et l'élévation des seuls taux d'amylasurie ont conduit à l'emploi des antienzymes. Ceux-ci n'ont pu, aux doses habituelles et prescrits tardivement, empêcher une issue fatale.

On peut se demander a posteriori, si leur administration dès l'accident initial, n'aurait pas évité ou au moins stoppé le processus de nécrose glandulaire, et s'il ne faudrait pas alors employer de plus fortes doses. On souligne actuellement l'intérêt des antienzymes en injections locales dans ces trajets fistuleux. Nous n'en avons pas d'expériences personnelles.

C O N C L U S I O N

Le traitement des syndromes pancréatiques aigus par les antienzymes, présente à notre avis un double intérêt.

Sur le plan théorique, il réalise une tentative logique, puisque s'attaquant directement au processus d'auto-destruction pancréatique. Il s'agit donc d'un traitement à visée spécifique. A lui seul, il est peut-être insuffisant pour juguler les désordres secondaires à l'agression enzymatique ; en particulier, les phénomènes de choc, une fois apparus, risquent d'échapper à son contrôle. Son action sera d'autant plus efficace qu'il aura été institué plus près du début de la crise. C'est dire aussi qu'il ne devrait dispenser au stade initial, ni des médications symptomatiques classiques, ni de la corticothérapie lorsque le choc est manifeste.

Sur le plan pratique, l'efficacité des antienzymes justifie leur emploi en clinique. Dans l'immédiat, l'amélioration est rapide et significative, tant de la symptomatologie fonctionnelle et de l'état du malade que du syndrome biologique.

La guérison une fois obtenue, de nouvelles poussées sont logiquement possibles, puisque les inhibiteurs trypsiniques stoppent la crise sans agir sur la cause déclenchante. Mais leur effet doit se renouveler lors des récidives.

Compte tenu des réserves que nous avons faites, un schéma thérapeutique peut être proposé, comportant 20.000 Unités de Trasylol les 2 ou 3

premiers jours, 15.000 U les jours suivants ; ces doses ne devant être diminuées que progressivement et sous le contrôle des examens de laboratoire. Ceci conduit à utiliser une quantité totale importante de produit (150.000 U ou plus)

Les résultats favorables de la thérapeutique antienzymatique invitent à en poursuivre l'utilisation, en attendant un recul suffisant et de longues séries d'observations permettant une étude statistique.

Vu, le Président de thèse,

Professeur J.L. LORTAT-JACOB

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

- M. ARSAC, O. SASMAZ et M. ROUX

Etude expérimentale du cholépéritoine - Effets pathologiques de la bile introduite au niveau de l'aire splanchnique.
(Journal de chirurgie 79-2 février 1960 p. 157)

- ASANG E.

Evolution du traitement des affections inflammatoires du pancréas. Un an d'expérience, emploi thérapeutique et prophylactique du Trasylol.
(Langenbech's Arch.F.Klin.Chir. 1960 - 293-645)

- ASANG E.

Trasylol, inactivateur de la callicréine et de la trypsine.
(Lang. Arch.F.Klin.Chir. 1960 293-2)

- ASANG E.

Evolution du traitement des affections inflammatoires du pancréas. Protection pré et post-opératoire par les substances inhibitrices, prophylaxie de la pancréatite et de la nécrose pancréatique.
(Lang. Arch.F.Klin.Chir. 1960- 294-83)

- BARTELHEIMER H.

Données fondamentales sur le diagnostic et le traitement des troubles pancréatiques.
(Dent. Med. Journ. 1960 - 11.1)

- BEDACHT R.

Traitement de la pancréatite par un inactivateur de callicréine (Bayer A. 128)
(Ergeb. Pharma. Forschung 1958 - 7 - 371)

- BEDACHT R.

Etude clinique de la pancréatite chronique récidivante.
(Münch. Med. Wschr. 1960- 8 - 367)

- BELLEMANN G.

Pancréatite aigue et son traitement
(Med. Wschr - 1960- 14 - 15)

- BELLEMANN G. .

Séquelles de la pancréatite aigue et leur thérapeutique.
(Med. Wschr. 1960 - 14-154)

- BERNARD A.

Le couple trypsine-histamine dans la pancréatite aigue
(P.M. 1959 67.29. 1207)

- BERNARD A.

Essai de synthèse sur la pathogénie de la pancréatite aiguë
(Biol. Med. 1959 XLVIII (5) 522)

- BERNARD A.

La pancréatite aiguë : toxémie enzymatique. Etude expérimentale des antitrypsines.
(P.M. 1959 67 (61) 2351)

- BERNARD A., DELATTRE A., LAMELIN P.

Recherches expérimentales sur le rôle de la trypsine dans la pancréatite aiguë.
(Jour. Sté Med. Lille 1959 - 293)

- BERNARD A.; LAMELIN P.

Les antitrypsines dans la pancréatite aiguë
(Sté Med. Anat. Clin. Lille 1959 -2,12)

- BERNARD A., PAGET M., et coll.

Un cas de pancréatite hémorragique traitée par l'association antihistaminique-inhibiteur de trypsine.
(Journ. Sté Med. Lille 1960 -78. 357)

- BERNARD A., PAGET N., LAMELIN P.

Pancréatite aiguë. Activateurs et inhibiteurs tryptiques.
(Journ. Sté Med. Lille 1960 - 78 - 343)

- BROCC P.

Les pancréatites chirurgicales.
(Masson édit. 1926)

- COUVELAIRE R.

(Thèse Paris 1933)

- ERB W.H., GRIMES E.L.

Pseudo-kystes du pancréas ; compte-rendu de 17 cas
(Am. Journ. Sur. 1960 100.30)

- ERICSON S.M.

l'A.C.T.H. dans le traitement de la pancréatite aiguë post-
opératoire
(Gastro-enterologia 1960 -93.129)

- FAVRE R.

A propos de 21 observations de pancréatite aiguë
(Mem. Ac. Chir. 1958 - 84.723)

- FORELL M.

Progrès réalisés dans le diagnostic et le traitement des
affections du pancréas
(Klinis. Wochenschr. 1959. 37. 1018)

- FORELL M.

Traitement de la pancréatite aiguë
(Langenbeck's Archiv. 1959 - 292)

- FREY E.K.

Traitement de la pancréatite aiguë
(Therapiewoche 1953 - 4. 323)

- GILBERT et CHABROL

Hémorragie pancréatique et stéatonécrose expérimentale.
(CR. Sté Biol. Paris 24 Juillet 1909)

- GREEN et ELISABETH WORK

Inhibiteur de trypsine pancréatique. I : préparation et propriétés. II : Action sur la trypsine .
(Bioch. Journ. 1953, 54, 257 et 347)

- GREVER W.

Les enzymes protéolytiques en pathologie et en thérapeutique
(Thérapie der Gegenwart 1959. 98. 3 108)

- GROSSMAN M.

Pancréatite expérimentale. Contributions récentes
(J.A.M.A. 169. 14 p. 1567)

- HEPP J.

Réflexions générales sur les pancréatites
(Revue Prat. Tome IX N° 20 11 Juillet 59 p. 2157)

- HEPP J.

Confrontations thérapeutiques de l'hôpital Necker. Moyens actuels de diagnostic et de traitement de la pancréatite aiguë hémorragique.
(Presse médicale 1960 -69 (48) 1799)

- HLADOVEC J., MANSFELD V.

Activité antifibrinolytique de l'inhibiteur de protéase extrait du pancréas
(Zschr. Inn. Med. 1960. 6, 312)

- JACOBSSON

Etudes sur les inhibiteurs tryptiques.
(Scand. J. Clin. Invest. 1955 , 7, N° 14, 57-102)

- KAISER et GROSSMAN

Sécrétion d'inhibiteurs tryptiques dans le pancréas
(Gastro-enterology - 1955, 29, N° 1, 35)

- KRAUT H. et KORBEL - ENKHARDT R.

Essai sur l'isolement de l'inactivateur de la callicréine
(Z. Physiol. Chem. 1957, 309, 243 ; 1958, 312, 161)

- KRAUT H. et KORBEL-ENKHARDT R.

Comportement de l'inactivateur de callicréine, extrait de
parotide de boeuf vis à vis des ferments protéolytiques.
(Volume Jubilaire du Pr. E.K. Frey. Thieme Ed. Stuttgart 1958)

- KRYLE P.

Pancréatite aiguë - Diagnostic et traitement
(Wien. Med. Wochr. 1960. 72.170)

- KUNITZ et NORTHERP

Isolement du pancréas de boeuf de trypsinogène, trypsine et
d'un inhibiteur tryptique.
(J. Gen. Physiol. 1936, 19, 991)

- LEGER L.

Drainage du canal de Wirsung dans la pancréatite aiguë
(Mem. Acad. Chirurgie 1958, 84, 304)

- LEGER L. et BREHANT J.

Chirurgie du pancréas
(Masson Edit. 1956)

- LEGER L., GOYET P. et A. de FERRON

La double pathogénie canaliculaire et vasculaire
(Journal de chirurgie 1957, 73, p. 369)

- LEGER L. et LATASTE

Le sphincter du canal de Wirsung jouerait-il un rôle dans la
pathologie du pancréas
(Presse médicale 62, 14, 24 février 1954)

- MACHELLA T.

Aspects médicaux de la pancréatite
(JAMA 169, 14 p. 1571)

- Mc TANN et LASKOWSKI

Mise en évidence d'un inhibiteur trypsique dans le plasma
sanguin
(J. Biol. Chirur. 1957 2 ds)

- MALLET - GUY P.

Provocation expérimentale des pancréatites aiguës par exci-
tation électrique du nerf splanchnique gauche
(Lyon Chir. 39 : 4 1944 p. 437)

- MALLET - GUY P.

Recherches expérimentales sur la pathogénie des pancréatites
aiguës. Leur provocation par l'excitation du nerf splanchni-
que gauche.
(Lyon Chir. 44 : 3 . 1949 p. 281)

- MALLET - GUY P.

Analyse des effets de l'hyperpression Wirsungienne sur le
parenchyme pancréatique
(Lyon Chir. 54 : 3. 1958 p. 321)

- MANDL W.

Résultats du traitement conservateur et chirurgical de la
pancréatite
(Wien. Med. Wschr. 1960 - 110-166)

- MARCENAC L., A. de FERRON, GOYET P., LEGER L.

Le rôle de l'hypertension intraductale dans les pancréatites
aiguës.
(Journal Chir. 74 : 4 1957, P.325)

- MATHON

Syndromes pancréatiques aigus et corticothérapie
(Thèse Paris 1960)

- MAURER G.

Pancréatite post-opératoire
(Langenbeck's Archiv. 1959, 292)

- MERCADIER M.

Traitement des pancréatites aiguës
(Revue Prat. T. IX N° 20 p. 2211)

- MERCADIER M. et BAUBION

Pancréatite aiguë et lithiasse biliaire
(Revue Prat. T IX N° 20 p. 2207)

- MICHEL -- BECHET R. et RAVEL J.P.

A propos de quelques cas cliniques et expérimentaux de pancréatites aiguës
(Cahier de pratique médico-chirurgicale Juin 1937)

- NELP W.B., MARSHALL G.B.

Drainage interne de pseudo-kystes pancréatiques
(J.A.M.A. 1960 172.1033)

-- NEHRBAUER E.

Etude de l'inactivation par le Trasylol de l'enzyme trypsinique dans les sécrétions d'une fistule au cours d'un kyste du pancréas
(Münch. Med. Wochensch. 1959 - 101 2019)

- PICHAT E. KROFF G. et LEBATARD -- SARTRE R.

Corticothérapie et syndrome de pancréatite aiguë
(Mem. Ac. Chir. 1960, 86, 250)

-- FOILEUX F., DAVY A.

Traitement des syndromes urgents pancréatiques
(Ann. Chir. 1960 14 (12) 31)

- POLLOCK

Substances antitrypsiques dans la pancréatite aigue expérimentale (S.G.O. 1956, 102, N° 4, 483)

- RUSH et CLIFFTON

Rôle de la trypsine dans la pathogénie de la pancréatite
aiguë hémorragique et effet thérapeutique d'un agent anti-
trypsique

(Surgery 1952, 31, N° 3, 349)

- SCHEGA. S. et SCHULTZER

Recherches expérimentales sur le traitement de la pancréatite
(Der Chirur. 1960, 31, 195)

- SPIOMELLI

Trypsine et action protéolytique

(Revue d'hématologie 1956 - 11 - 4 - 378)

- VOGEL W.

Traitement usuel de la pancréatite

(Med. Welt. 1960 3 - 189)

- WEILL J.P.

Le diagnostic de la pancréatite aiguë

(Strasbourg Med. 1960 (11) 286)

- WEISS A.G., HOLLENDER L. et ADLOFFM

Action des antienzymes sur l'évolution de la pancréatite aigue.
Premiers essais thérapeutiques.

(Mem. Ac. Chir. 1960 - 86 - 664)

- WERLE E.

Sur l'inactivation de la callicréine

(Biochemie Zt. 1934, 273, 291/305)

- WERLE E., MAIER L. et RINGELMANN E.

Inhibition des protéinases par l'inactivateur de la callicréine
(Naturwissenschaften - 1952, 39, 328)

- WERLE E., TRAUBER K., HARTENBACH W. et FORELL M. A propos du traitement
de la pancréatite (Munch. Med. Wochs. 1958, 100, 1265)

- YOVANOVITCH B.Y., KANGRAGAN - Notes sur le diagnostic, le traitement et
le pronostic de la pancréatite aiguë) (Scalpel 1960-113-277)
